

SUR LA SACCHARINE

ET

QUELQUES-UNS DE SES DÉRIVÉS

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 19 Décembre 1903

PAR

Henri DÉFOURNEL

Pharmacien de 1^{re} classe

Ex-préparateur de chimie organique

à la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon

Né à Jarnosse (Loire), le 28 novembre 1876



LYON

A. STORCK ET C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1903



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SUR LA SACCHARINE

ET

QUELQUES-UNS DE SES DÉRIVÉS

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(Section de Pharmacie)

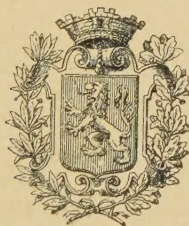
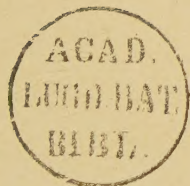
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 19 Décembre 1903

PAR

Henri DÉFOURNEL

Pharmacien de 1^{re} classe
Ex-préparateur de chimie organique
à la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon
Né à Jarnosse (Loire), le 28 novembre 1876



LYON

A. STORCK ET C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE	ASSESEUR.

Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVEAU.

Professeurs

	MM.
Cliniques médicales	{ LÉPINE. BONDET. BARD. PONCET. JABOULAY.
Cliniques chirurgicales	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	GAYET.
Clinique ophtalmologique	GAILLETON.
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	PIERRET.
Clinique des maladies mentales	WEILL.
Clinique des maladies des enfants	MONOYER.
Physique médicale	HUGOUNENQ.
Chimie médicale et pharmaceutique	CAZENEUVE.
Chimie organique et Toxicologie	BEAUVISAGE.
Matière médicale et Botanique	LORTET.
Parasitologie	TESTUT.
Anatomie	RENAUT.
Anatomie générale et Histologie	MORAT.
Physiologie	TEISSIER.
Pathologie interne	AUGAGNEUR.
Pathologie externe	MAYET.
Pathologie et Thérapeutique générales	TRIPPIER.
Anatomie pathologique	POLLOSSON (Maurice).
Médecine opératoire	ABLOING.
Médecine expérimentale et comparée	LACASSAGNE.
Médecine légale	COURMONT (J.).
Hygiène	SOULIER.
Thérapeutique	FLORENCE.
Pharmacologie	

Professeur adjoint

Physiologie, cours complémentaire	DOYON.
---	--------

Chargés de cours complémentaires

Clinique des maladies des femmes	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Accouchements	FABRE, —
Matière médicale	MOREAU, —
Anatomie topographique	DURAND, —

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX	SIRAUD	BÉRARD	VILLARD
COLLET	DURAND	SAMBUC	TIXIER
BOYER	PIC	BORDIER	FABRE
BARRAL	PAVIOT	COURMONT (P.)	REGAUD
MOREAU	NOVE-JOSSERAND	CHATIN	CAUSSE, ch...
VALLAS			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

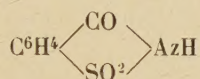
EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HUGOUNENQ, président ; BARRAL, assesseur ;
MM. MOREAU et SAMBUC, agrégés.

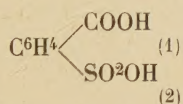
La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

INTRODUCTION

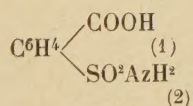
La saccharine ou sucre de Fahlberg :



est l'imide de l'acide orthosulfobenzoïque :



Elle est l'anhydride de l'acide orthosulfoamidobenzoïque :



corps cristallisé en longues aiguilles, fondant à 167° et se transformant à 180° en saccharine (Noyes, *Am. Journal*, t. VIII, p. 178).

Son caractère acide lui permet de se combiner facilement avec les bases minérales ou organiques, pour donner des sels définis, généralement bien cristallisés.

Les recherches qui font l'objet de ce travail ont été entreprises dans le but d'étudier la préparation et les propriétés de certains sels minéraux et composés organiques de la saccharine, encore non étudiés.

Ces recherches ont été effectuées au laboratoire de chimie organique de la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon, sous la direction de M. le professeur P. Cazeneuve.

Dès le début de ce travail, je prie cet excellent Maître d'accepter mes remerciements les plus sincères pour tous ses bons conseils, et les marques de sympathie qu'il n'a cessé de me témoigner durant les trois années que j'ai passées dans son laboratoire.

LA SACCHARINE

HISTORIQUE

La saccharine, ou sucre de houille, a été découverte en 1879 par MM. Fahlberg et Ramsen, chimistes à New-York, pendant un travail sur les dérivés des crésylsulfamides, découvertes par Mlle Anna Volkow.

Witing, la même année, en oxydant la paracrésylsulfamide par le bichromate de potasse et l'acide sulfurique obtenait un produit fondant à 112°, et dans lequel la saccharine figurait comme impureté.

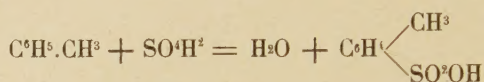
PRÉPARATION

Voici la description du procédé de fabrication de la saccharine par MM. Fahlberg et List publié dans *l'American chemical Journal*, t. II, p. 181, 1879.

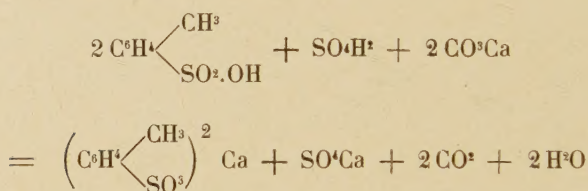
La préparation de la saccharine comprend quatre phases successives :

A. — *Préparation de l'ortho et du parasulfotoluol.*
On traite, dans des vases clos tournant sur des axes hori-

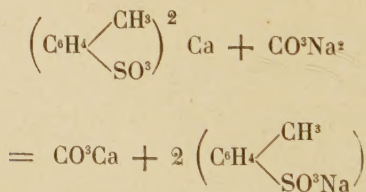
zontaux, et à une température de 80°, du toluène par de l'acide sulfurique à 66°. La sulfonation est terminée quand tout le toluène surnageant l'acide a disparu. Il se forme les deux sulfonés isomères ortho et para :



Le mélange liquide, versé dans des vases en bois renfermant de l'eau froide, est saturé par de la craie qui neutralise l'excès d'acide et donne les sels de chaux ortho et para d'après l'équation :

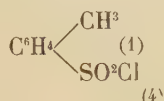


On filtre à la presse pour séparer le sulfate de chaux, et l'on traite par le carbonate de soude. Du carbonate de chaux, qu'on sépare par filtration, se précipite. La solution contenant les sels de soude ortho et para formés d'après l'équation :

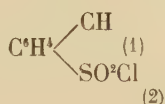


est évaporée à pellicule dans le vide. Par refroidissement les sels se précipitent; on les fait sécher à l'étuve.

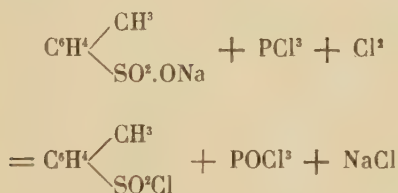
B. — *Préparation des chlorures de l'ortho et du para-sulfotoluol*. Les sulfonés, placés dans des vases refroidis par un courant d'eau, sont additionnés de trichlorure de phosphore aussi sec que possible. En même temps passe un courant de chlore. Il se forme de l'oxychlorure de phosphore ainsi que les deux chlorures, l'un solide :



l'autre liquide :

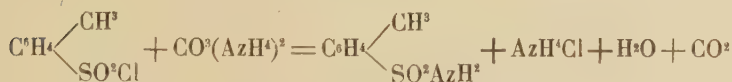


d'après l'équation :



C. — *Préparation de l'amidosulfotoluol*. L'orthochlorure liquide, traité à chaud par du carbonate neutre d'ammoniaque, se transforme en amidosulfotoluol.

De l'acide carbonique se dégage :



Le résidu, amené par addition d'eau à l'état de bouillie épaisse, est essoré ; on lave à l'eau distillée pour éliminer AzH^4Cl ; il reste l'amide à peu près insoluble dans l'eau.

D. — *Oxydation de l'amidosulfotoluol*. On se sert à cet effet de l'action combinée du peroxyde de plomb et d'un permanganate alcalin. On obtient ainsi le sel de saccharine correspondant au permanganate.

Ce sel de saccharine, traité par un acide (et dans ce cas on se sert de l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique) laisse précipiter la saccharine, ou acide anhydrosulfamidobenzoïque.

PROPRIÉTÉS

La saccharine est une poudre blanche pouvant, par l'évaporation spontanée de certains de ses dissolvants, cristalliser en prismes courts et épais, ou en écailles tabulaires losangiques.

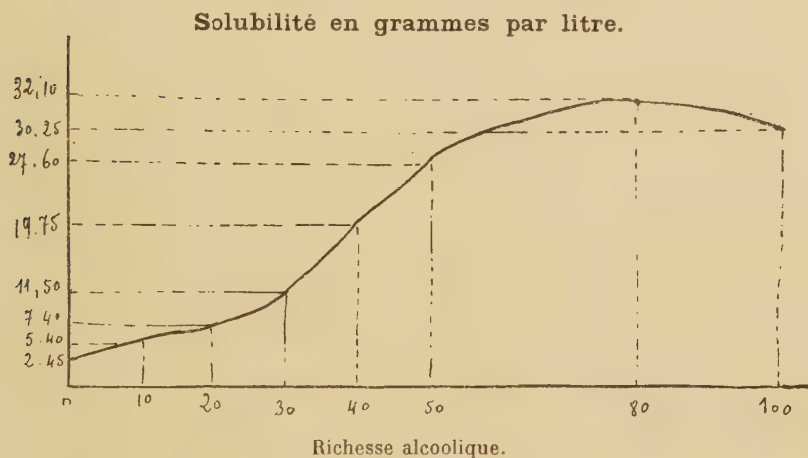
Elle est inodore. Sa saveur sucrée est si intense qu'elle est encore appréciable au 1/30.000.

Elle est soluble dans 335 parties d'eau froide, et dans 28 parties d'eau bouillante; elle cristallise par le refroidissement de ses solutions aqueuses. Un litre d'alcool à 80° centésimaux dissout 32 gr. 10 de saccharine; un litre d'alcool absolu n'en dissout plus que 30 gr. 25.

La courbe de solubilité peut être représentée par le schéma qui suit :

La saccharine est soluble dans la glycérine, dans la ligroïne et dans l'éther. La propriété que possède l'éther, dont 100 grammes ne dissolvent que 0 gr. 45 de saccharine, d'enlever cette dernière à ses solutions aqueuses, l'a fait employer pour la recherche de la saccharine dans les liquides et dans les substances alimentaires. Elle est peu soluble dans la benzine et dans le sulfure de carbone.

L'acétone la dissout facilement à froid. Par évaporation spontanée du dissolvant, on obtient des cristaux prismatiques ou lamellaires possédant la propriété de luire dans l'obscurité quand on les casse (William J. Pope, *Chem. Soc.*, t. LXVII, p. 284).



La saccharine renferme souvent une notable proportion d'acide parasulfamidobenzoïque. William Pope montre qu'on peut facilement séparer de ce mélange la saccharine en le traitant par l'acétone. On purifie aussi la saccharine par cristallisation à chaud dans le xylène, ou dans d'autres carbures aromatiques (brevet du Dr Rudt Karlsruhe, 26 avril 1895).

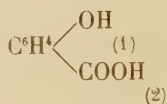
La saccharine rougit le papier de tournesol et déplace l'acide borique. Elle fond à 220°, puis se décompose en donnant des vapeurs blanches d'acide benzoïque qui se condensent.

Chauffée avec le carbonate de potasse, elle dégage l'odeur

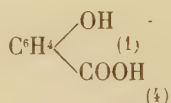
d'essence d'amandes amères. La solution dans un alcali ne doit pas réduire la liqueur de Fehling. En mélangeant avec du réactif bouillant une solution chaude de saccharine, acidulée par l'acide sulfurique, Rouquès dit avoir produit, dans la liqueur titrée, le précipité d'oxydure de cuivre. D'autres auteurs nient la réaction. Un essai fait avec de la saccharine chimiquement pure, provenant de trois cristallisations troublées successives au sein du xylène bouillant, nous a donné un résultat négatif.

La saccharine n'agit pas sur la lumière polarisée.

Si on la chauffe avec une solution concentrée de soude, elle se transforme facilement en acide salicylique :



De même, l'action de la potasse fournit de l'acide paroxybenzoïque :



isomère de l'acide salicylique.

La saccharine transforme à chaud le ferrocyanure de potassium en acide cyanhydrique qui se dégage, et en ferrocyanure ferrosoferrique qui colore la liqueur en vert.

Chauffée avec de l'acide chlorhydrique, la saccharine donne lieu à un dégagement d'ammoniaque; de même avec la chaux. L'eau la précipite, sans aucune altération, de l'acide sulfurique qui la dissout à froid.

Les réactions colorées de la saccharine, qui ont été indi-

quées par M. le professeur Barral dans son *Précis d'analyse chimique qualitative* sont les suivantes :

Fondue avec de la soude, la saccharine se transforme en salicylate facile à reconnaître par la coloration violette avec le chlorure ferrique et par ses autres réactions.

Un peu de résorcine et d'acide sulfurique concentré sont chauffés avec de la saccharine jusqu'à coloration verte ; en ajoutant de l'eau et un alcali, on a une belle fluorescence verte.

Du chlorure ferrique à 2 p. 100 de la solution officielle et de l'eau oxygénée (II gouttes de chaque) sont ajoutés à 5 cc. d'une solution de saccharine à 0,5 p. 1000 ; au bout de trente à quarante-cinq minutes, on a une coloration verte (Leys).

Une solution de para diazonitraniline est ajoutée goutte à goutte, en agitant, à un peu de saccharine dissoute dans 10 cc. d'eau et dans II gouttes de soude à 10 p. 100 jusqu'à disparition de la teinte vert jaunâtre du liquide. On verse 10 cc. d'éther, on agite, on décante la partie aqueuse ; on ajoute à la solution éthérée XX à XXX gouttes de soude à 10 p. 100 ; en agitant, la couche aqueuse se colore en brun jaunâtre, tandis que la couche éthérée est verte (Riegler).

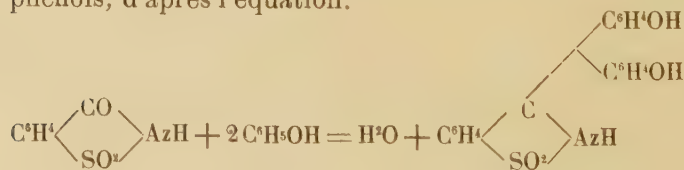
Un peu de phloroglucine en solution sulfurique est chauffée avec une trace de saccharine ; le liquide prend une coloration violette (Wauters).

Le pouvoir édulcorant de la saccharine, qui est environ de trois cents fois celui du sucre de canne, et les perfectionnements apportés dans sa fabrication lui ont permis de devenir, à la fois, un produit de grande industrie et un produit commercial utilisé surtout en Allemagne et

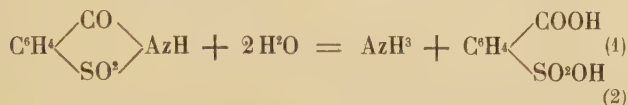
aux États-Unis; et il est très curieux de voir ce dérivé si important du toluène s'ajouter à la nombreuse liste des dérivés de la houille. Cette source intarissable, qui nous a déjà fourni une série de matières colorantes, un grand nombre de produits antiseptiques, voit s'ajouter à ces composés si nombreux une substance qui, à un moment donné, fut considérée comme pouvant être un concurrent redoutable pour l'industrie sucrière; aussi un grand nombre de chimistes l'ont-ils étudiée, cherchant à la transformer et fournissant ainsi de nombreux dérivés.

Une des réactions classiques de la saccharine est la formation d'une fluorescéine sous l'action de la résorcine et de l'acide sulfurique. Bornstein (*Deut. chem. G. t. XXI*, p. 3396) obtient une belle fluorescence verte en chauffant un milligramme de saccharine, dix milligrammes de résorcine, trois gouttes d'acide sulfurique concentré, puis étendant d'eau. Cette fluorescéine stimulant l'action des chercheurs, nous voyons MM. Monnet et J. Koetschet (*Bull. Soc. chim.*, t. XVII, p. 690) multiplier les expériences dans le but de produire, avec la saccharine, des matières colorantes analogues aux phtaléines.

MM. Monnet et Koetschet observent que, de même qu'on peut, en faisant réagir l'anhydride phtalique sur le phénol, à 120°, obtenir la phtaléine du phénol, on peut aussi, dans certaines conditions par eux déterminées, faire réagir la saccharine sur les phénols et sur les aminophénols, d'après l'équation.



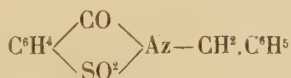
Les corps ainsi formés sont analogues aux phtaléines. Leurs propriétés sont analysées par les auteurs qui les appellent saccharéines. Ils voient que, de même que la saccharine, sous l'influence des acides concentrés, se dédouble en acide orthosulfobenzoïque et en ammoniac d'après l'équation ;



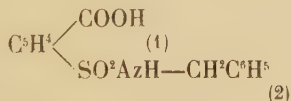
de même, les saccharéines sont transformées en sulfuréines correspondantes et en ammoniacque.

Hugo Erkenroth et G. Kørppen (*Deut. chem. Gen.*, t. XXIX, p. 1048) montrent que les dérivés halogénés renfermant de l'oxygène réagissent facilement sur le sel sodique de la saccharine.

En chauffant à l'ébullition, pendant vingt heures, la saccharine sodée avec un excès de chlorure de benzyl, ils obtiennent le sulfimide benzyl-o-benzoïque :



corps cristallisé en aiguilles transparentes, fondant à 128°, dépourvu de toute saveur sucrée, et qui, chauffé avec une lessive de soude alcoolique, donne l'acide benzyl-o-amidosulfobenzoïque :

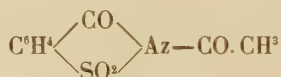


liquide incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, la benzine, l'éther, et dont ils forment les sels de soude et de baryte qu'ils analysent.

Par réaction analogue avec le chlorure de paranitrobenzyle à 200°, ils obtiennent la sulfimide paranitrobenzyl-o-benzoïque en aiguilles jaunes, fondant à 176°, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid, davantage dans l'alcool chaud, solubles dans le benzène, l'acide acétique.

Chauffé avec une lessive de soude alcoolique, ce corps forme l'acide paranitrobenzylorthoamidossulfobenzoïque correspondant, fondant à 170°, après s'être ramolli vers 152°. Les auteurs en font et analysent les sels de potasse et de baryte.

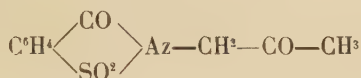
La réaction analogue avec le chlorure d'acétyle ne leur donne rien ; mais avec l'anhydride acétique ils obtiennent la sulfimide acétylorthobenzoïque, en tables blanches, solubles dans l'eau bouillante, dans l'alcool et de formule :



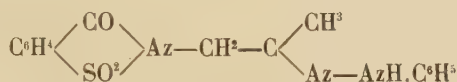
Contrairement à ce qui se passe avec les deux combinaisons précédentes, la sulfimide acétylorthobenzoïque, portée à l'ébullition avec une lessive alcoolique de soude, est nettement saponifiée et ne donne pas naissance à l'acide aminosulfonique correspondant.

De même que les sels de potasse ou de soude de la saccharine réagissent facilement sur les iodures de méthyle et d'éthyle donnant naissance à des méthyl, éthyl-saccharines (Hugo Eckenroth et Karl Klein, *Deut. chem. Gen.*, t. XXIX, p. 329), de même on obtient des dérivés analogues en chauffant de la saccharine sodée avec la bromoacétophénone à 150°.

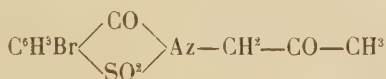
L'acétonylbenzoylsulfimide :



est en aiguilles blanches, fondant à 143°, solubles dans l'eau, dans l'alcool et dans l'acétone. Les auteurs en font la phénylhydrazone :



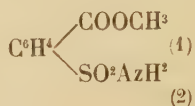
en aiguilles jaunes. fusibles à 166°, solubles dans la benzine bouillante, peu solubles dans l'eau et dans l'alcool. En tube scellé, à une température de 120° maintenue pendant deux heures, l'acétonylbenzoylsulfimide en présence du brome donne le dérivé monobromé :



en aiguilles blanches, fondant à 168°, solubles dans l'alcool chaud. L'acétonylbenzoylsulfimide est dédoublée par la soude en ammoniacque, acétone et acide orthosulfo-benzoïque.

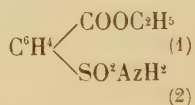
Remsen et Dohme (*Deut., chem. Gen.*, t. XXII, p. 633), par l'action du perchlorure de phosphore d'abord, puis de l'alcool méthylique sur la saccharine, obtiennent l'orthosulfonamidobenzoate de méthyle, fondant à 124°. S. Hoogernerff et A. Van Dorp (*Bull. Soc. chim.*, t. XXI, p. 1101) en étudiant l'action de l'alcool méthylique sur les imides des acides bibasiques, obtiennent ce même

corps en chauffant la saccharine avec l'alcool méthylique en tube scellé à 170°.



Ils donnent comme point de fusion 125° 129°; nous avons vérifié ce point de fusion avec un produit pur, que nous avons obtenu par l'action de l'acide chlorhydrique gazeux sec sur une solution de saccharine dans l'alcool méthylique absolu. Nous avons obtenu 124° comme point de fusion.

L'éther éthylique de l'acide orthosulfoamidobenzoïque,

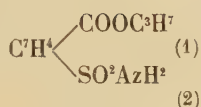


découvert par Fahlberg et List (*Deut. chem. G.* XX — réf. 1601) s'obtient par l'action de l'acide chlorhydrique gazeux sec sur une solution de saccharine dans l'alcool éthylique.

Il forme de longues aiguilles blanches, fondant à 83° en perdant de l'alcool et en régénérant la saccharine. Il est soluble dans l'alcool et dans l'éther, mais peu soluble dans l'eau. Par traitement avec de la potasse alcoolique à froid, il régénère la saccharine. L'eau bouillante agit de même mais lentement; les acides bouillants lui font subir rapidement la même transformation.

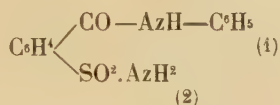
L'éther méthylique, cité plus haut, nous a présenté les mêmes propriétés. Il forme de belles lamelles blanches brillantes.

L'éther propylique :



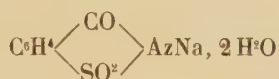
est une huile incristallisable, incolore (Remsen et Dohme).

Ces derniers auteurs, par l'union directe de l'aniline avec la saccharine, obtiennent l'anilide de l'acide ortho-sulfoamidobenzoïque :



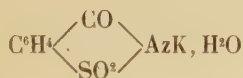
aiguilles blanches, fondant à 189°. Ils obtiennent aussi l'orthotoluide, aiguilles fondant à 207°.

Fahlberg et List (*Deut. chem. G.* XX-1597) forment le saccharinate sodique :



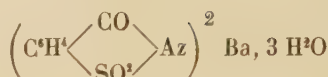
en lames et en cristaux très solubles dans l'eau. Remsen et Palmer (*Am. Journal*, VIII, 224) font les sels de potassium, de baryum et d'argent.

Le sel de potassium :



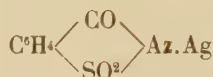
cristallise en petits prismes allongés, très solubles dans l'eau.

Le sel de baryum :



se déshydrate à 125°. Il est très soluble dans l'eau.

Le sel d'argent :

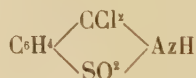


est en fines aiguilles peu solubles dans l'eau, même bouillante.

Brackett (*Deut. chem. G.*, XXI, 100) prépare l'éther méthylique de la saccharine en faisant réagir l'iodure de méthyle sur les sels de potassium ou d'argent.

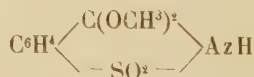
Il obtient ainsi un corps cristallisé en longues aiguilles fondant à 131°-132°.

D'après le même auteur, l'action du perchlorure de phosphore sur la saccharine à 90°-100°, donnerait le chlorure :



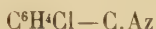
en une masse demi-liquide.

Ce chlorure, sous l'action de l'alcool méthylique, donnerait l'éther diméthylique de la saccharine :



cristaux peu solubles fondant à 330°.

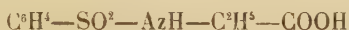
Remsen et Dohme indiquent que l'action directe du perchlorure de phosphore sur la saccharine, à 160°, donne naissance à l'orthochlorobenzonitrile :



L'éther éthylique de la saccharine (Fahlberg et List, *loc. cit.*) se forme quand on fait agir l'iodure d'éthyle à 120° sur le saccharinate de soude préalablement déshydraté.

Il se présente en longues aiguilles fondant à 93°-94° assez solubles dans l'eau bouillante, très solubles dans l'alcool et dans l'éther, et ne possédant pas de saveur sucrée.

Par la potasse alcoolique bouillante, il donne :



acide orthoéthylsulfonamidobenzoïque, aiguilles assez solubles dans l'eau et dans l'éther, fondant à 116° après s'être ramollies vers 102°.

Par cette longue énumération, nous voyons que la plupart des composés organiques de la saccharine ont été étudiés. Nous avons cependant l'intention de rechercher l'action de la saccharine sur les bases organiques et sur les alcaloïdes. Nous avons été devancé par MM. Lumière qui, par un brevet français, se sont assuré la priorité de la fabrication de ces sels organiques.

Ces auteurs isolent les saccharinates organiques par les procédés suivants :

1° En traitant le saccharinate de baryum en solution concentrée par les sulfates des alcaloïdes ou par les bases

organiques, au sein de l'eau. Après filtration, la solution est évaporée au-dessous de 100° ;

2° En faisant réagir directement la saccharine sur les alcaloïdes, dans des liquides autres que l'eau et appropriés.

Aussi, parmi les saccharinates organiques, ne décrirons-nous que le saccharinate de quinine basique, que le premier nous avons obtenu cristallisé ; nous joindrons à cette étude celle de l'action de la saccharine sur l'urée de la phénylhydrazine.

Recherche et Dosage de la saccharine.

Le pouvoir sucrant de la saccharine, son action nettement antiseptique font que l'introduction de cette substance dans les matières alimentaires prend chaque jour une extension de plus en plus grande.

On la rencontre fréquemment dans les bières, dans les vins et les cidres piqués, dans les sirops et dans les pâtisseries.

La méthode de recherche suivie généralement consiste à isoler la saccharine au moyen de l'éther, puis à la transformer, par fusion avec un peu de lessive de soude, en acide salicylique facilement décelable avec le perchlorure de fer.

Voici, dans tous ses détails, la méthode de recherche suivie au Laboratoire municipal de Paris, qui est le procédé Schmitt modifié (Recherche de la saccharine dans les matières alimentaires, par M. R. Truchon, chimiste principal au Laboratoire municipal de Paris, *Annales de Chimie analytique*).

On introduit dans une boule à robinet 200 c.c. au minimum du liquide à examiner ; on acidule par quelques gouttes d'acide phosphorique à 10 p. 100 et on épuise, à trois reprises différentes, à l'aide d'un mélange à parties égales d'éther de pétrole et d'éther éthylique, en employant chaque fois environ 35 à 40 c.c. du dissolvant. Les liquides provenant de ces trois épuisements sont réunis et lavés à l'eau distillée, puis mis à évaporer spontanément dans une capsule de platine.

Lorsque l'évaporation est complètement terminée, on ajoute cinq à six gouttes de lessive de soude pure dans la capsule et, portant cette dernière au-dessus d'une faible flamme d'un bec Bunsen (2 à 3 centimètres de hauteur environ), on promène le liquide sur les parois de la capsule jusqu'à ce que, en continuant à chauffer doucement, on arrive à la fusion tranquille de la soude. C'est à ce moment qu'il faut procéder avec la plus grande précaution, afin d'éviter la décomposition de l'acide salicylique formé, le seul point de repère qui indique la fin de l'opération étant la disparition des petites bulles qui se dégagent dans le liquide en fusion. On retire alors la capsule du feu ; on laisse refroidir et on reprend le produit de la fusion par l'eau distillée additionnée d'acide sulfurique faible jusqu'à réaction franchement acide.

La solution est introduite dans une boule à décanter et épuisée à deux reprises successives avec 30 c.c. environ de benzine, laquelle est lavée à l'eau distillée, soigneusement décantée, filtrée et mise à évaporer spontanément dans une soucoupe de porcelaine dans laquelle on a fait tomber une seule goutte de perchlorure de fer dilué à 1 p. 10.000 environ. Dans le cas de l'acide salicylique.

provenant de la décomposition de la saccharine introduite, le perchlorure de fer prend une coloration violette caractéristique.

Ce procédé ne peut être employé dans la recherche quantitative de la saccharine, car, dans presque tous les cas, la coloration produite par le salicylate ferrique est trop faible pour être comparable avec celle d'une solution titrée de ce même salicylate ferrique. Cette faible coloration provient de ce que, d'une part, la saccharine est souvent employée à des doses très faibles et que, d'autre part, elle ne donne que 70 p. 100 de son poids d'acide salicylique.

L'intensité de la coloration varie avec les conditions d'expérience. De plus, il résulte de l'étude faite par M. Abraham (*Union pharmaceutique*, juin 1900) qu'on peut obtenir avec le perchlorure de fer des colorations douteuses.

Pour rechercher à quelles causes il faut attribuer celles-ci, l'auteur a fondu avec de la soude un certain nombre de substances, et il a obtenu les résultats suivants :

Pas de coloration avec le houblon, la glycyrrhizine, le sucre, la coloquinte, la gomme laque, le copal, la gomme damar, la sandaraque.

Coloration vert sale avec la gomme adragante.

Coloration bleu brun passagère avec l'extrait de gentiane et avec l'aloès.

Coloration verte avec le ményanthe, la petite centaurée, le quinquina, la noix vomique, l'absinthe et l'écorce d'oranges amères.

Dans les *Nouveaux Remèdes* (24 juillet 1888), Girard a indiqué un procédé approximatif de dosage de la saccha-

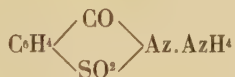
rine. Ce procédé consiste à chauffer le résidu provenant de l'évaporation spontanée de l'éther qui a servi à épuiser le liquide à examiner, avec un peu de résorcine et d'acide sulfurique. On dose colorimétriquement la fluorescéine ainsi obtenue en la comparant avec le résultat des expériences faites avec des poids connus de saccharine.

Ce procédé ne donne pas de bons résultats. D'une part, l'intensité des fluorescéines obtenues avec un même poids de saccharine varie avec les conditions d'expérience; d'autre part, les quantités de résorcine et d'acide sulfurique employées sont aussi facteurs de cette intensité. Aussi ce procédé ne s'est-il pas généralisé.

Il est un procédé de dosage quantitatif de la saccharine qui nous a semblé susceptible de fournir de bons résultats.

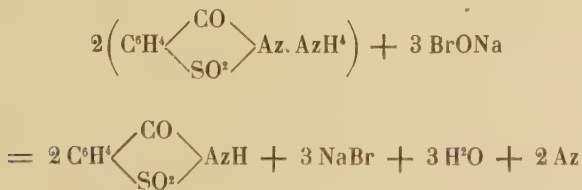
Il est basé sur les faits suivants :

Par simple contact à froid, la saccharine se combine avec l'ammoniaque pour donner le composé :



très soluble dans l'eau.

Ce sel ammoniacal, traité à froid par une solution alcaline d'hyobromite de soude, est décomposé d'après l'équation :



A un atome d'Az dégagé par BrONa , correspond 1 molécule de saccharinate d'ammoniaque et par conséquent 1 molécule de saccharine, de poids moléculaire 183.

A 183 grammes de saccharine correspond 1 atome d'Az qui à 0° et à la pression de 760 mill. occupe 11 litres 16, c'est-à-dire 111600 dixièmes de c.c. Par suite à $\frac{1}{10}$ de c.c. d'Az dégagé correspondra $\frac{183}{111600}$ grammes de saccharine, c'est-à-dire 0 centigr. 164.

Le volume d'Az, évalué en $\frac{1}{10}$ de c.c. multiplié par le facteur 0,164, indique donc en centigrammes le poids de saccharine contenu dans la prise d'essai.

Voici les conditions pratiques de ce dosage :

Dans une boule à robinet, on introduit 250 c.c. du liquide à examiner. On acidule assez fortement, par l'acide sulfurique à 1 p. 10, afin de mettre la saccharine en liberté. Puis on épuise le liquide, à trois reprises différentes, chaque fois avec 50 c.c. d'un mélange à parties égales d'éther ordinaire et de ligroïne légère, mélange qui a l'avantage de ne pas dissoudre certains acides organiques (acides tartrique, succinique). On réunit les liquides provenant de ces trois opérations et on les lave parfaitement à l'eau distillée.

La solution de ligroïne étherée est alors évaporée au bain-marie. Le résidu est saturé par de l'ammoniaque dont on chasse l'excès au bain-marie. On reprend par quelques c.c. d'eau distillée et on dose l'Az comme s'il s'agissait de l'urée.

Le nombre de $\frac{1}{10}$ c.c. d'Az multiplié par le facteur 0.164 indique en centigrammes le poids de saccharine contenu dans la prise d'essai.

Ce dosage est exact pour une quantité minimum de

3 centigr. de saccharine. Au-dessous, le volume d'Az dégagé est faible; les erreurs d'évaluation sont plus faciles.

Rien n'est plus simple que de concentrer les liqueurs après un premier dosage, si ce dernier indique une quantité très faible de saccharine,

Que la saccharine dans une boisson soit à l'état libre ou à l'état de saccharinate de soude ou d'ammonium, le mode de dosage ne change pas puisqu'on acidifie fortement par l'acide sulfurique avant d'agiter avec la ligroïne étherée.

Des dosages effectués avec des solutions titrées de saccharine nous ont prouvé la suffisante exactitude de cette méthode, qui est d'une réelle simplicité. Elle est applicable à la recherche quantitative de la saccharine toutes les fois que l'analyse qualitative aura décelé l'existence de cet édulcorant dans une matière alimentaire.

On peut se trouver, dans certains cas spéciaux d'analyse, en présence d'un mélange d'acide salicylique et de saccharine.

Girard, dans son analyse des spiritueux, indique deux procédés de séparation de l'acide salicylique et de la saccharine.

A. — Dans la procédé Bruylants, on dissout dans de l'eau distillée le résidu étheré du liquide examiné puis après neutralisation préalable avec du carbonate de soude, on traite par un léger excès de nitrate de mercure. Il se précipite une combinaison double de mercure et de saccharine qu'on recueille sur un filtre sans plis, qu'on lave et qu'on sèche à l'étuve, au-dessous de 100°.

Le produit sec est traité à chaud par la résorcine

et par l'acide sulfurique. Il se produit une coloration rouge passant au vert, tandis que de l'acide sulfureux se dégage.

B. — Dans le procédé Kairs, le résidu du liquide examiné, acidulé par l'acide chlorhydrique, est saturé par de l'eau bromée. On agite et on filtre. On agite le liquide filtré avec de l'éther qui enlève la saccharine. L'acide salicylique demeure combiné avec le brome.

Le premier procédé nous a paru donner des résultats plus satisfaisants que le dernier.

Physiologie et pharmacologie.

Pour tous les auteurs qui se sont occupés de la valeur physiologique de la saccharine, celle-ci n'est pas un aliment, car elle ne fournit au corps aucun élément qui puisse concourir à sa nutrition (D^r Dujardin-Beaumetz).

M. Bocquillon, dans son *Formulaire des médicaments nouveaux* (année 1893), dit :

« D'après MM. Adeno et Masso, la saccharine est inoffensive ; elle passe dans les urines sans modification ; elle ne passe ni dans le lait, ni dans la salive ; introduite sous la peau, elle est absorbée. Salkowski est arrivé aux mêmes résultats, mais le D^r Worms a prouvé que la saccharine ne convient pas à tous les estomacs. Les accidents qu'on lui attribue pourraient tenir soit à son impureté, soit à une action antifermentescible qui suspend le pouvoir digestif des sucs gastrique et pancréatique ; enfin, à la perméabilité ou à la non-perméabilité des reins. En cela,

la saccharine ressemblerait à l'acide salicylique. Ces deux substances, très voisines l'une de l'autre, paraissent offrir des dangers quand elles sont ingérées par les malades dont les reins ne sont pas en bon état.

« E. Merck, de Darmstadt (*Annales* de 1898), préconise le saccharinate de soude, forme sous laquelle la saccharine influence le moins les fonctions digestives. D'après les nouvelles recherches de M. Descheemakers (*Semaine médicale* 1898, n° 22, page 86), nous savons aussi que le saccharinate de soude est l'un des meilleurs antiseptiques que nous connaissions. A la dose de 1 gramme renouvelée une à deux fois par jour, il diminue sensiblement la proportion des organismes présents dans l'intestin, surtout le coli bacile; en même temps ce médicament est très bien supporté: il ne produit pas d'albumine et n'augmente pas la teneur en urée. Il faut administrer ce médicament en cachets; mais il faut prendre garde que, le cachet ne se déchire dans la bouche, sinon il persisterait pendant plusieurs jours une sensation de saveur sucrée. Pour prévenir à coup sûr cet accident, il est recommandable d'administrer le médicament dans du papier japonais (*charta japonica*). »

Notre Maître, M. le Dr P. Cazeneuve, dans un mémoire présenté à la Société d'agriculture, sciences et industrie de Lyon (La Saccharine et l'industrie sucrière; A. Rey et Cie, imprimeurs-éditeurs, 4, rue Gentil, année 1900), après avoir analysé tous les travaux français et étrangers publiés jusqu'à ce jour sur l'action physiologique de la saccharine, rapporte les séries d'expériences systématiques faites sur des chiens et sur des hommes pendant deux années consécutives dans son Laboratoire de chimie

organique de la Faculté de Lyon, expériences dont nous avons été le témoin ; il arrive à cette conclusion que la saccharine est inoffensive.

A notre avis, la saveur extrêmement sucrée de la saccharine en limitant forcément les quantités utilisées, la saccharine peut être considérée comme une substance inoffensive, et dans tous les cas comme un excellent antiseptique.

La vente et la consommation de la saccharine sont absolument libres aux États-Unis et en Angleterre ; de même en Italie et en Belgique.

En Allemagne, l'article 3 de la loi du 6 juillet 1898 interdit l'addition de saccharine dans la préparation de la bière, du vin ou d'autres boissons semblables au vin, sucs de fruits, conserves et liqueurs, ainsi que des sirops de glucose ou de sucre cristallisé ; mais le commerce de cette substance est absolument libre et les épiciers vendent des pastilles de saccharine à ceux dont les ressources ne leur permettent pas l'emploi du sucre. Les gouvernements espagnol, autrichien et français en interdisent l'emploi.

Voici le résumé de la loi votée tout récemment par notre Chambre des députés :

L'article 1^{er} interdit, pour tous usages autres que la thérapeutique, la pharmacie et la préparation de produits non alimentaires, l'emploi de la saccharine ou de toute autre substance édulcorante artificielle possédant un pouvoir sucrant supérieur à celui du sucre de canne ou de betterave, sans en avoir les qualités nutritives.

L'article II établit une surveillance permanente des employés de la régie dans les usines fabriquant ces produits.

L'article III dit que les quantités produites seront prises en charge et ne pourront être vendues qu'à des pharmaciens.

L'article IV constitue les pharmaciens comptables des quantités qu'ils ont reçues; ils ne peuvent vendre ou employer les substances susdésignées que sur l'ordonnance du médecin.

L'article V exige qu'ils portent sur leur registre d'ordonnances les quantités livrées en nature, celles employées pour la préparation des médicaments avec la désignation de ces médicaments, la date de l'ordonnance du médecin avec son nom et son adresse, le nom et l'adresse du client à qui auront été livrées les substances en nature, ou les médicaments composés avec lesdites substances.

L'article VI dit que, tous les trois mois, les pharmaciens devront totaliser les quantités reçues ou celles vendues, soit en nature, soit en médicaments, sur ordonnances des médecins.

Enfin, les articles suivants règlent les pénalités en cas d'infraction.

Grâce à son inactivité sur le foie, la saccharine peut être employée pour le sucrage des tisanes des diabétiques. A cet effet, on se sert soit des pastilles comprimées préparées d'après la formule :

Saccharine pure	0 gr. 05
Bicarbonate de soude	0 gr. 05

(pour une pastille équivalant à 10 grammes de sucre),
soit de la solution suivante :

Saccharinate de soude	6 gr.
Eau distillée	400 gr.

Comme pouvoir sucrant une goutte équivaut à 10 grammes de sucre). En solution dans de l'élixir dentifrice auquel elle donne une saveur agréable et à la dose de 1 gramme par litre, la saccharine devient un excellent antiseptique de la bouche.

Le *Bulletin scientifique Thévenot*, reproduisant un article du *Journal de médecine de Paris* (16 avril 1900), donne le formulaire suivant de la saccharine :

Solution de saccharine au centième :

Saccharine pure	10 gr.
Bicarbonate de soude	5 gr.
Eau distillée	1.000 gr.

Comme pouvoir sucrant, 100 grammes équivalent à 250 grammes de sucre.

Sirop de rhubarbe sacchariné :

Racine de rhubarbe	25 gr.
Carbonate de soude	0 gr. 50
Eau distillée	300 gr.
Saccharine soluble	4 gr. 8

Ce sirop remplace le sirop de rhubarbe simple.

Sirop d'écorces d'oranges amères sacchariné :

Teinture d'écorces d'oranges amères . . .	10 gr.
Solution de saccharine soluble	70 gr.

Sirop de séné et de manne sacchariné :

Feuilles de séné	35 gr.
Anis étoilé	2 gr.
Eau distillée	250 gr.
Saccharine soluble	1 gr. 80
Manne en larmes	100 gr.

Émulsion d'amandes saccharinée :

A. — Amandes douces	25 gr.
Saccharine soluble	0 gr. 70
Eau distillée	250 gr.
B. — Amandes douces	80 gr.
Amandes amères	20 gr.
Eau distillée	200 gr.
Saccharine soluble	4 gr. 50

Poudre composée d'amandes saccharinée d'Attfield :

Amandes douces	60 gr.
Gomme arabique pulvérisée	8 gr.
Saccharine.	0 gr. 40

Mixture d'amandes saccharinée :

Poudre composée d'amandes saccharinée	4 gr.
Eau distillée	40 gr. 50

Cette mixture est préférable à l'émulsion citée plus haut.

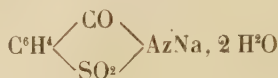
Poudre de Dower saccharinée :

Ipéca pulvérisé.	5 gr.
Opium pulvérisé	5 gr.
Gomme arabique pulvérisée	40 gr.
Saccharine soluble	0 gr. 20

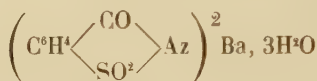
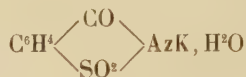
Saccharinates minéraux.

Nous avons vu plus haut que la saccharine, grâce à son caractère acide, peut se combiner facilement avec les bases minérales ou organiques pour donner des sels définis, généralement bien cristallisés :

Le saccharinate de soude :



étudié par Fahlberg et List, et les saccharinates de potasse et de baryum :



étudiés par Ramsen et Palmer, se préparent en ajoutant une solution alcoolique de ces bases à une solution alcoolique chaude de saccharine.

Les sels précipitent, car ils sont insolubles dans l'alcool. On les lave à l'alcool à 95°; on les purifie par trois cristallisations successives.

Les autres sels minéraux peuvent être obtenus par deux procédés différents :

A. — Par double décomposition entre le saccharinate sodique et les sulfates métalliques au sein de l'eau ou de l'alcool. La combinaison sodique de la saccharine, très facile à préparer, a été le point de départ de ces réactions qui doivent toujours s'effectuer à chaud.

B. — Par décomposition des carbonates par la saccharine libre au sein de l'eau ou de l'alcool.

Le dissolvant qui fournit les plus beaux produits est l'alcool méthylique, soit pur, soit aqueux.

On doit le préférer à l'alcool éthylique, surtout dans la préparation des combinaisons organiques de la saccharine.

Les saccharinates minéraux ainsi préparés sont en général beaucoup plus solubles dans l'eau chaude que dans l'eau froide. L'alcool méthylique et l'alcool éthylique en dissolvent un grand nombre surtout à chaud. Ils sont insolubles dans les autres dissolvants de la saccharine.

Ils sont neutres au tournesol.

Chauffés dans un tube à essais, ils fondent en noircissant et en se décomposant.

Les acides minéraux étendus décomposent à froid leurs solutions aqueuses : la saccharine est mise en liberté, et cette mise en liberté de saccharine par les acides minéraux même étendus nous montre que la recherche des saccharinates revient à celle de la saccharine.

Le grand pouvoir sucrant de la plupart des sels minéraux de la saccharine les a fait employer à la place de cette dernière pour édulcorer les boissons et les denrées artificielles. Ce procédé présente un avantage pour l'industrie : les saccharinates étant insolubles dans l'éther, la recherche de la saccharine par ce dissolvant donnera un résultat négatif si l'on n'a pas pris soin d'aciduler au préalable les liquides à examiner.

Les saccharinates minéraux que nous avons obtenus, purifiés par plusieurs cristallisations troublées, ont été dosés de la façon suivante :

a) Dosage de l'eau de cristallisation, après pulvérisation préalable, par un séjour de vingt-quatre heures

dans la cloche à vide, puis mise à l'étuve à 110°-130°, suivant les cas, pendant six heures. On remet le produit à l'étuve pendant deux heures. Si le poids a varié, on laisse à l'étuve jusqu'à obtention d'un poids constant.

b) Dosage de l'azote ammoniacal, s'il existe, par décomposition avec l'hypobromite de soude dans un uréomètre Dannecy, ou bien dosage d'azote total.

c) Dosage de la saccharine en la déplaçant à l'aide de l'acide sulfurique au 1/10 et en épuisant par l'éther. On laisse évaporer celui-ci à l'air libre. On sèche dans la cloche à vide.

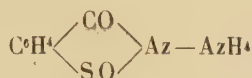
d) Dosage du métal en employant, chaque fois que cela est possible, la méthode électrolytique avec l'appareil de Riche.

Saccharinate d'ammoniaque.

Sur de la saccharine placée dans une capsule, on verse de l'ammoniaque en quantité suffisante pour la dissoudre. La température initiale s'élève. En abandonnant la solution à elle-même, elle donne des cristaux blancs, d'une puissance sucrante plus élevée que celle de la saccharine, ne laissant pas d'arrière-goût à la gorge, aussi solubles dans l'eau froide que dans l'eau chaude, solubles dans l'alcool éthylique et dans l'alcool méthylique, insolubles dans les autres dissolvants organiques.

Chauffé, ce corps fond vers 150°, puis se décompose en dégageant de l'ammoniaque. L'hypobromite de

soude dégage l'azote ammoniacal à froid. Il répond à la formule :



et fournit à l'analyse :

Matière	0 198
Azote ammoniacal.	42 c. c.
Pression	752 ^{m/m} à 17°

Soit en centièmes :

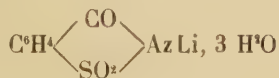
	Trouvé	Calculé
	—	—
Az.	6,94	7,0

Le produit breveté par le Trust chimique, 23, rue d'Enghien, Paris, sous le nom de sucramine, répond à cette formule.

Saccharinate de lithine.

Si on neutralise une solution aqueuse ou alcoolique de saccharine chauffée par du carbonate de lithine, on obtient une solution qui, par évaporation au bain-marie, laisse déposer de petites aiguilles blanches très fragiles, solubles dans l'eau autant à froid qu'à chaud, d'une saveur sucrée et fraîche, très solubles dans l'alcool méthylique, moins solubles dans l'alcool éthylique, insolubles dans les autres dissolvants organiques.

Ce corps répond à la formule :



et donne à l'analyse :

Détermination de l'eau :

Matière.	2 gr. 438
Perte de poids à 110°	0 gr. 464
Eau pour 100	24,70
Théorie	22,22

Dosage de la saccharine :

Matière.	0 gr. 314
Saccharine	0 gr. 2335
Soit en centièmes	74,36
Théorie	75,30

Dosage de la lithine :

Matière.	0 gr. 515
Sulfate de lithine	0 gr. 4297
Soit en centièmes	25,18
Théorie.	26,33

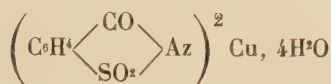
Saccharinate de cuivre.

Nous avons préparé ce corps par double décomposition au sein de l'eau bouillante entre une molécule de sulfate de cuivre et deux molécules de saccharinate sodique.

Ce sont des cristaux allongés, vert émeraude, presque insolubles dans l'eau froide, peu solubles dans l'eau chaude, un peu solubles dans l'acétone, insolubles dans tous les autres dissolvants organiques. Très astringent, il est dépourvu à peu près totalement de saveur sucrée. L'action de l'hypobromite de soude à froid fournit de l'oxygène et de l'azote. Chauffé à 114°, sa couleur change. Il ressemble

alors à l'acétate basique de cuivre. L'ammoniaque le dissout surtout à chaud. Par refroidissement, on obtient des cristaux de saccharinate de cuivre ammoniacal.

Il a pour formule :



et fournit à l'analyse :

Matière	1 gr. 448
Perte de poids à 110°.	0 gr. 206

Soit en centièmes :

H ² O.	14,22
Théorie	14,42

Dosage du cuivre (électrolyse) :

Matière	0 gr. 428
Cu	0 gr. 0629

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Cu	14,69	14,75

Saccharinate de cuivre ammoniacal.

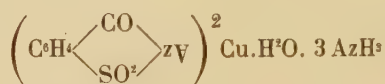
Il est préparé par solution à froid du saccharinate de cuivre dans l'ammoniaque. Par évaporation spontanée du dissolvant, on obtient de gros cristaux bleu violacé peu solubles dans l'eau froide, dans l'alcool méthylique et dans l'alcool éthylique, insolubles dans les autres dissol-

vants organiques. Il est très astringent et à peu près sans saveur sucrée comme le saccharinate de cuivre.

Quand on le chauffe au sein de l'eau, il est décomposé et donne lieu à un dégagement d'ammoniaque ; de l'oxyde noir de cuivre se précipite dans la liqueur.

L'hypobromite de soude le décompose très rapidement même à froid. Chauffé dans un tube à essai, il fond en se décomposant et en dégagant de l'ammoniaque.

Il répond à la formule :



et donne à l'analyse :

Dosage du cuivre (électrolyse) :

Matière	0 gr. 500
Cu	0 gr. 067

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Cu	13,40	12,70

Dosage de l'azote total :

Matière	0 gr. 340
Az	39 c.c. 2
Pression.	753 ^{mm} à 18°

Soit en centièmes :

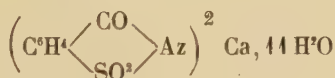
	Trouvé	Calculé
	—	—
Az.	14,55	14,11

Saccharinate de chaux.

Ce corps a été préparé par saturation d'une solution chaude de saccharine à l'aide du carbonate de chaux. Par évaporation de la solution au bain-marie, on obtient une masse formée de très petits cristaux blancs, et qui retient l'eau avec avidité.

Ce corps est très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool méthylique et dans l'alcool éthylique, de saveur chaude d'abord, puis brûlante et sucrée. Quand on le chauffe, il se déshydrate vers 115°-120° ; puis il fond en se décomposant, laissant un résidu de chaux.

Il répond à la formule :



et donne à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière	1 gr. 019
Perte de poids à 120°	0 gr. 329

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
H ₂ O.	32,28	32,89

Dosage de la saccharine :

Matière	0 gr. 346
Saccharine.	0 gr. 208

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Saccharine.	60,44	60,79

Dosage de la chaux :

Matière	0 gr. 623
Oxalate de chaux.	0 gr. 0852

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
CaO	5,71	6,64

Saccharinate de strontium.

Dans une solution aqueuse saturée de saccharine, on ajoute du carbonate de strontium jusqu'à ce que ce dernier ne se dissolve plus. On maintient la température à 90°, on ajoute un léger excès de carbonate de strontium, on filtre, puis on évapore au bain-marie.

Par refroidissement, on obtient des cristaux blancs, s'effleurissant facilement à l'air, de saveur fraîche puis sucrée, solubles dans l'eau. Ce corps présente un maximum de solubilité vers 35°. Il est insoluble dans les dissolvants organiques, sauf dans l'alcool méthylique et dans l'alcool éthylique.

Il répond à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière	0 gr. 723
Perte de poids à 110°	0 gr. 093

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
H ² O	12,86	13,68

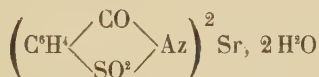
Dosage du strontium :

Matière.	0 gr. 423
Sulfate de strontium	0 gr. 092

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
Sr.	18,36	19,20

Il a donc comme formule :

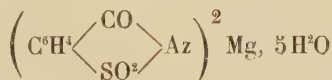


Saccharinate de magnésie.

Il est préparé en saturant une solution aqueuse chaude de saccharine par du carbonate de magnésie.

Ce corps cristallise dans ses solutions saturées refroidies en houppes soyeuses, formées d'aiguilles fines et délicates, blanches, de saveur très fraîche puis sucrée, et ne laissant pas, comme la saccharine, d'arrière-goût à la gorge. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool méthylique et dans l'alcool éthylique et insoluble dans les autres dissolvants habituels de la saccharine. Chauffé dans un tube à essai, il fond en se décomposant.

Il répond à la formule :



et il donne à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière.	0,711
Perte de poids à 110°.	0,136

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
H ² O	19,12	18,44

Dosage du magnésium :

Matière	0,6123
Sulfate de magnésie.	0,1303

Soit, en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Mg.	4,25	4,91

Saccharinate de zinc.

On peut, en opérant au sein de l'eau et à l'ébullition, préparer le saccharinate de zinc par deux procédés différents :

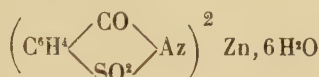
a) Par double décomposition entre le sulfate de zinc et le saccharinate de soude ;

b) Par décomposition du carbonate de zinc à l'aide de la saccharine.

Après concentration au bain-marie, on laisse refroidir. Il se dépose un produit blanchâtre, formé de très petits cristaux enchevêtrés qu'on redissout dans cinquante fois leur poids d'eau bouillante. Le saccharinate de zinc cris-

tallise alors dans cette solution étendue refroidie en beaux cristaux prismatiques allongés, transparents, solubles dans l'eau froide, très solubles dans l'eau chaude, insolubles dans tous les dissolvants organiques. Il a une saveur styptique qui l'emporte sur la saveur sucrée qui est atténuée et qui persiste très longtemps.

Il répond à la formule



et il donne à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière	0 gr. 907
Perte de poids à 110°	0 gr. 170

Soit en centièmes ;

	Trouvé	Calculé
H ² O.	18,74	19,74

Dosage de la saccharine :

Matière	0 gr. 243
Saccharine.	0 gr. 1625

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
Saccharine.	66,85	66,91

Dosages du zinc :

Matière	0 gr. 773
ZnO.	0 gr. 1127

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
Zn.	11,70	11,88

Il nous semble que le saccharinate de zinc, jouissant du pouvoir antiseptique de la saccharine et n'ayant pas la causticité des sulfates de cuivre et de zinc, pourrait être employé dans le traitement de la blennorrhagie chronique. Associé à la résorcine, il doit donner d'excellents résultats.

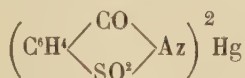
Saccharinate de mercure.

Ce corps se prépare en mélangeant à l'ébullition une solution aqueuse de deux molécules de saccharinate sodique avec une solution aqueuse étendue d'une molécule de chlorure mercurique. Par évaporation au bain-marie et par refroidissement de la solution on obtient des écailles minces, blanches, très fragiles, ressemblant beaucoup au salicylate de soude, de saveur sucrée, très légères et piquant le nez. Le saccharinate mercurique est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'alcool méthylique et dans l'alcool éthylique chaud, insoluble dans les autres dissolvants organiques.

Ce corps donne les réactions des sels de mercure au maximum. Sa solution aqueuse traitée par la potasse donne un précipité jaune d'oxyde qui blanchit par l'ammoniaque.

L'ammoniaque donne un précipité blanc et l'iodure de potassium un précipité rouge de biiodure soluble dans un excès de réactif. Traité par l'hypobromite de soude à froid, le corps jaunit. On n'observe aucun dégagement gazeux.

Il répond à la formule :



et donne à l'analyse :

Dosage du mercure :

Matière	0 gr. 448
Sulfure de mercure.	0 gr. 194

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Hg	36,28	35,46

Dosage de la saccharine :

Matière	0 gr. 254
Saccharine.	0 gr. 160

Soit en centièmes :

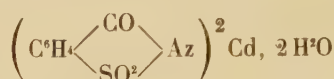
	Trouvé	Calculé
	—	—
Saccharine.	63,74	64,43

Saccharinate de cadmium.

Il est obtenu par double décomposition entre deux molécules de saccharinate sodique et une molécule de sulfate de cadmium, au sein de l'eau. A l'ébullition, il se forme un précipité blanc, de saveur sucrée, formé de petits cristaux s'effleurissant à l'air, peu solubles dans l'eau froide et dans l'eau chaude, très solubles dans l'alcool méthylique et dans l'alcool éthylique, très peu solubles dans l'éther, insolubles dans le chloroforme et dans l'acétone.

Quand on le chauffe à 100°, il s'effleurit ; à une température plus élevée, il fond en se décomposant.

Il répond à la formule :



et il donne à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière	0 gr. 785
Perte à 100°	0 gr. 066

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
H ₂ O	8,40	7,89

Dosage du cadmium :

Matière	0 gr. 785
Sulfate de cadmium	0 gr. 2633

Soit en centièmes :

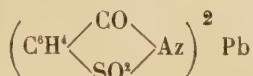
	Trouvé	Calculé
	—	—
Cd	12,34	12,28

Saccharinate de plomb.

Dans une solution bouillante de saccharine, on projette, par petites portions, du carbonate de plomb jusqu'à cessation de dégagement gazeux. On fait bouillir dix minutes, on laisse refroidir, puis on filtre. Le filtratum évaporé au bain-marie jusqu'à légère pellicule laisse déposer, par refroidissement, des cristaux prismatiques

blancs, de saveur sucrée, avec arrière-goût métallique, solubles dans l'eau froide, très peu solubles dans l'eau chaude, insolubles dans les autres dissolvants de la saccharine.

Il répond à la formule :



et il donne à l'analyse :

Dosage du plomb :

Matière	0 gr. 608
Sulfate de plomb.	0 gr. 321

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Pb	36,06	36,14

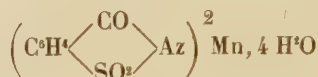
Saccharinate de manganèse.

Il est obtenu par double décomposition, au sein de l'eau bouillante, entre deux molécules de saccharinate sodique et une molécule de chlorure de manganèse. Par évaporation au bain-marie de la solution aqueuse, on obtient des cristaux prismatiques blancs, tirant sur le rose. On se débarrasse du sulfate de soude qui adhère fortement aux cristaux en les lavant avec l'eau froide. On obtient ainsi des cristaux qui ont une saveur sucrée moins forte que celle de la saccharine et qui laissent à la gorge un arrière-goût très amer. Peu solubles dans l'eau froide, ils sont très solubles dans l'eau chaude, solubles dans les alcools mé-

thylique et éthylique chauds, et insolubles dans les autres dissolvants organiques.

Chauffés dans un tube à essai, ils noircissent, dégagent d'abondantes fumées, puis fondent en se décomposant.

Ce corps répond à la formule :



et donne à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière.	4 gr. 275
Perte de poids à 110°.	0 gr. 192

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
H ² O.	45,05	44,66

Dosage du manganèse :

Matière.	0 gr. 865
Sulfate de manganèse	0 gr. 249

Soit en centièmes :

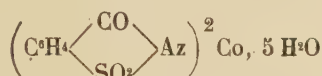
	Trouvé	Calculé
	—	—
Mn.	10,40	11,20

Saccharinate de cobalt.

Ce corps se prépare par double décomposition au sein de l'eau bouillante entre deux molécules de saccharinate de soude et une molécule de chlorure de cobalt. Par

refroidissement de la solution, il se forme des cristaux rouge violacé peu solubles dans l'eau froide, plus solubles à chaud, solubles dans les alcools méthylique et éthylique froids. Chauffé dans un tube à essai, il bleuit, devenant anhydre, puis il fond en se décomposant.

Il répond à la formule :



et il fournit à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière.	0 gr. 959
Perte de poids à 100°.	0 gr. 469

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
H ₂ O	47,62	47,54

Dosage du cobalt :

Matière.	0 gr. 904
Sulfate de cobalt.	0 gr. 2705

Soit en centièmes :

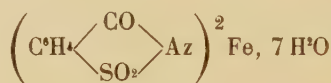
	Trouvé	Calculé
Co	40,34	41,50

Saccharinate de fer.

On verse dans une solution chauffée à 80° de deux molécules de saccharinate sodique une solution aqueuse d'une molécule de sulfate ferreux. Par refroidissement de

la solution, il se dépose de petits cristaux jaunes ou, suivant la concentration et la vitesse de refroidissement, des lamelles jaunes, dont la saveur, qui en premier lieu est sucrée, devient astringente et atramentaire, laissant finalement un goût franc de fer persistant. Ce corps est peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude, insoluble dans les dissolvants organiques. Si on le chauffe à l'étuve à 100°, il devient anhydre et brunit. Chauffé dans un tube à essai, il fond en se décomposant.

Il répond à la formule :



et il donne à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière	0 gr. 904
Perte de poids à 100°	0 gr. 217

Soit en centièmes :

Trouvé	Calculé
—	—
24,08	23,07

Dosage du fer :

Matière	0 gr. 655
Fe (volumétrie).	0 gr. 0688

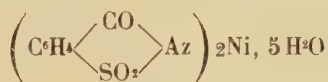
Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Fe	40,35	40,25

Saccharinate de nickel.

Il est obtenu par double décomposition au sein de l'eau bouillante, entre deux molécules de saccharinate sodique et une molécule de sulfate de nickel. Il se dépose dans la solution refroidie en petits cristaux verts, s'effleurissant à l'air, de saveur peu sucrée, peu solubles dans l'eau froide, solubles à chaud, insolubles dans les autres dissolvants de la saccharine. Chauffé à l'étuve à 100°, il blanchit en devenant anhydre.

Il répond à la formule :



et nous a donné à l'analyse :

Dosage de l'eau :

Matière	4 gr. 406
Perte de poids à 100°	4 gr. 228

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
H ₂ O	46,22	47,20

Dosage du nickel :

Matière	4 gr. 416
Nickel (électrolyse)	0 gr. 414

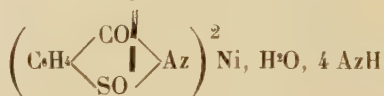
Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Ni	40,24	41,32

Saccharinate de nickel ammoniacal.

Il est obtenu en dissolvant à chaud du saccharinate de nickel dans un excès d'ammoniaque. Par évaporation spontanée de la solution, on obtient des cristaux bleu céleste, solubles dans l'eau chaude, peu solubles à froid, insolubles dans l'alcool méthylique, dans l'alcool éthylique, dans l'éther, le chloroforme et l'acétone. Il a une saveur sucrée. Quand on chauffe sa solution aqueuse, il se décompose en dégageant de l'ammoniaque. Chauffé dans un tube à essai, il se décompose et dégage de l'ammoniaque.

Il répond à la formule :



et il nous a donné à l'analyse :

Dosage d'azote total :

Matière.	0 gr. 272
Azote total	39 c.c. 8
Pression	733 m/m à 19°

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
Az	16,20	16,51

Dosage du nickel :

Matière.	0 gr. 634
Nickel (électrolyse)	0 gr. 0725

Soit en centièmes :

	Trouvé	Calculé
Ni.	11,40	11,52

Action de la saccharine sur l'urée de la phénylhydrazine.

La saccharine ne se combine pas avec l'urée ordinaire. Les deux corps, mis en solution dans l'alcool méthylique chaud en proportions équimoléculaires, cristallisent ensuite séparément par évaporation; l'urée se dépose d'abord, puis la saccharine.

L'urée de la phénylhydrazine méritait à ce point de vue d'être étudiée.

Notre maître M. le professeur P. Cazeneuve a décrit dernièrement des combinaisons de l'urée de la phénylhydrazine avec les acides et les alcools (*Bull. Soc. chim.*, mars 1901, p. 280).

Il nous a engagé à rechercher si la saccharine contractait avec l'urée de la phénylhydrazine une combinaison analogue.

La réaction a été effectuée au sein de l'alcool méthylique qui est le milieu se prêtant le mieux aux combinaisons organiques de la saccharine et à leur cristallisation.

On fait une solution saturée à froid d'une molécule de saccharine dans l'alcool méthylique pur. A cette solution, on ajoute une molécule d'urée de la phénylhydrazine. Une certaine quantité de cette urée reste indissoute. On chauffe pour dissoudre. Par refroidissement, on obtient une combinaison cristalline, légèrement colorée en rose, qu'on fait recristalliser au sein de l'alcool méthylique bouillant.

Ce sont de fines aiguilles blanches, très fragiles, non

sucrées, laissant à la gorge un goût âcre et amer, s'oxydant facilement à l'air en se colorant en jaune.

Elles fondent à 98°. Ce point de fusion (98°) mérite toute l'attention. D'abord, le corps fond sans décomposition. Ensuite, ce point de fusion est absolument identique à celui trouvé par M. Cazeneuve pour quelques combinaisons acides ou alcooliques de l'urée de la phénylhydrazine.

Ces aiguilles sont solubles dans l'eau bouillante. Par refroidissement de la solution aqueuse obtenue, le corps se précipite.

Ces aiguilles se dissolvent facilement dans les alcools méthylique et éthylique, ainsi que dans l'éther; elles sont insolubles dans la benzine et dans le chloroforme.

Elles nous ont fourni à l'analyse.

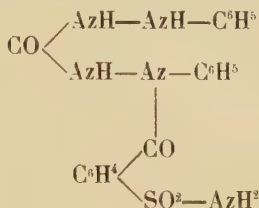
Matière.	0 gr. 445
Azote total	21 c.c. 4
Pression	725 m m à 18°

Soit en centièmes :

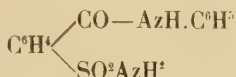
	Trouvé	Calculé
	—	—
Az	46,39	46,45

Ces résultats d'analyse nous montrent que nous avons obtenu soit un saccharinate organique, soit une amide formée par ouverture de la chaîne fermée de la saccharine et transposition moléculaire d'un des hydrogènes de l'extrémité d'une des chaînes de l'urée de la phénylhydrazine sur l' SO^2AzH de la saccharine.

Nous aurions ainsi le composé :



dont la formule serait analogue à celle de l'anilide de l'acide orthosulfoamidobenzoïque décrite par Rasmen et Dohme, qui l'ont obtenue par union directe de la saccharine et de l'aniline et à laquelle ils donnent la constitution suivante.



La diphenylcarbazine saccharinée est une combinaison analogue avec l'acide orthosulfoamidobenzoïque, comme le prouvent les expériences suivantes :

En premier lieu, la combinaison saccharinée de l'urée de la phénylhydrazine est plus stable que la plupart des combinaisons équimoléculaires acides de l'urée de la phénylhydrazine. Il faut une longue ébullition dans l'eau bouillante pour la dissocier.

La solution aqueuse refroidie fournit alors des cristaux d'acide orthosulfoamidobenzoïque que nous avons purifiés et que nous avons identifiés par leur point de fusion.

En second lieu, on obtient ce même produit de dédoublement en traitant la solution aqueuse de la combinaison saccharinée par l'acide sulfurique. Après refroidissement,

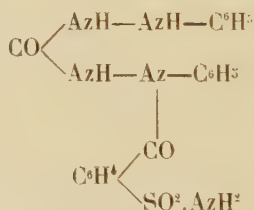
on filtre. Le filtratum évaporé laisse déposer des cristaux d'acide orthosulfoamidobenzoïque.

En traitant de la même façon un saccharinate vrai, nous obtenons non pas cet acide, mais son anhydride, la saccharine.

Il est d'ailleurs un fait que nous avons toujours constaté dans notre étude sur la saccharine. Tous les saccharinates vrais sont plus ou moins sucrés et chaque fois que, dans une réaction minérale ou organique, il y a ouverture de la chaîne fermée de la saccharine et formation de l'acide orthosulfoamidobenzoïque, d'un de ses composés ou d'un de ses produits de dédoublement, cette saveur sucrée disparaît, faisant place, suivant les cas, à une saveur âcre ou amère.

C'est ce qui arrive dans le cas de l'urée de la phénylhydrazine.

L'analyse du composé, son produit de dédoublement constant nous montrent bien qu'il est de formule :

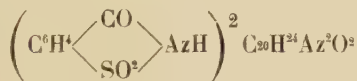


Si, sur une solution alcoolique de ce composé, on fait agir les sels de mercure ou les sels de cuivre, le sel est décomposé à froid. On obtient les composés organo-métallique décrits par M. Cazeneuve dans le *Bulletin de la Société chimique* (t. XXIII, p. 592).

Sur le saccharinate de quinine basique.

Quand on mélange, ainsi que l'ont fait MM. A. Lumière et L. Lumière, une solution dans l'alcool éthylique de deux molécules de saccharine avec une solution chaude d'une molécule de quinine, on obtient comme résidu, par évaporation à siccité, un corps sirupeux, incristallisable, un peu soluble dans l'eau froide, assez soluble à chaud, très soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. La ligoïne précipite les solutions sous forme huileuse.

Ce corps paraît être le saccharinate de quinine, de formule :



saccharinate neutre qu'on ne peut faire cristalliser.

Il était intéressant de rechercher si la saccharine pouvait donner avec la quinine un saccharinate basique, laissé de côté par MM. Lumière dans leurs recherches.

Si l'on mélange une solution alcoolique d'une molécule de quinine anhydre avec une solution alcoolique d'une molécule de saccharine, qu'on évapore au bain-marie, on obtient, comme dans la préparation du saccharinate neutre de quinine, une masse sirupeuse qui reste comme résidu. Cette masse est légèrement fluorescente. On ne peut la faire cristalliser, quel que soit le dissolvant employé.

Cette méthode de saturation des alcaloïdes par la saccharine a fait l'objet d'un brevet de MM. Fahlberg et

List (brevet allemand n° 35933). Elle ne donne pas de bons résultats parce qu'elle ne fournit que très difficilement des sels purs. En opérant ainsi, on obtient généralement des solutions qui peuvent être amenées à l'état pâteux, mais qui ne cristallisent pas.

On peut obtenir le saccharinate de quinine basique bien cristallisé en suivant la méthode générale de préparation des saccharinates minéraux citée plus haut. Le sulfate de l'alcaloïde remplace le sulfate métallique.

On mélange une solution dans l'alcool à 60° tiède de deux molécules de saccharinate de soude avec une solution dans l'alcool à 95° tiède d'une molécule de sulfate de quinine basique. Il se forme par double décomposition du sulfate de soude qui se précipite. On laisse refroidir et on filtre.

Par concentration au bain-marie, on obtient une masse légèrement jaunâtre qu'on sèche à 100° et qu'on reprend par l'alcool méthylique pur, lequel, par évaporation spontanée, abandonne de beaux cristaux et des aiguilles fondant à 194°-195° en se décomposant.

L'alcool éthylique ne permet pas d'obtenir le saccharinate cristallisé : on obtient un sirop.

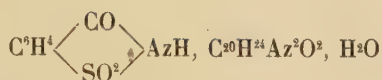
Il en est de même avec l'alcool éthylique aqueux, le chloroforme et la glycérine.

Ces cristaux nous ont donné à l'analyse :

Calcul en centièmes :

Az	7,90
C	62,26
H	5,65
H ² O	3,19

La formule :



exige en centièmes :

Az.	8,28
C	63,90
H	5,99
H ² O	3,42

Le saccharinate basique de quinine est à peu près insoluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude en donnant une solution légèrement fluorescente. Par refroidissement des solutions aqueuses, le sel cristallise à l'état neigeux. Il est soluble dans l'alcool méthylique, dans l'alcool éthylique, ainsi que dans le chloroforme froids. La glycérine le dissout à chaud.

Sa saveur, sucrée tout d'abord, devient amère comme celle de tous les sels de quinine. 1 gramme de ce sel est soluble dans 130 grammes d'eau bouillante. Si, à la solution chaude, on ajoute un excès d'ammoniaque, qu'on abandonne au repos pendant vingt-quatre heures, la quinine se précipite.

Un gramme de saccharinate basique de quinine anhydre nous a fourni :

	Trouvé	Calculé
	—	—
Saccharine.	0 gr. 62	0 gr. 617



CONCLUSIONS

A. — On peut obtenir les saccharinates minéraux par deux procédés différents :

a) Par double décomposition entre le saccharinate de soude et les sulfates ou les chlorures métalliques, au sein de l'eau ou de l'alcool. Cette réaction doit s'effectuer à chaud.

Par ce procédé nous avons préparé les corps suivants :

Saccharinate de cuivre.

—	zinc.
—	mercure.
—	cadmium.
—	fer.
—	nickel.
—	manganèse.
—	cobalt.

b) Par saturation des solutions chaudes des carbonates minéraux à l'aide de la saccharine.

Ce procédé nous a fourni les saccharinates suivants :

Saccharinate de lithine.

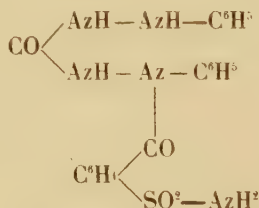
—	chaux.
—	strontium.
—	magnésie.
—	plomb.

B. — L'action de l'ammoniaque :

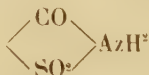
a) Sur la saccharine produit à froid le saccharinate d'ammoniaque;

b) Sur les saccharinates de cuivre et de nickel donne naissance aux saccharinates ammoniacaux correspondants.

C. — L'action de la saccharine sur l'urée de la phénylhydrazine fournit le composé :



qui n'est pas un saccharinate vrai, et qui n'a pas de saveur sucrée, car il y a eu ouverture de la chaîne fermée :



de la saccharine.

D. — Le saccharinate basique de quinine se prépare par double décomposition entre le saccharinate de soude

et le sulfate de quinine officinal. Sa préparation doit s'effectuer, comme d'ailleurs toutes celles des sels organiques de la saccharine, au sein de l'alcool méthylique.

E. — Le dosage d'une quantité de saccharine de trois centigrammes, ou plus, peut s'effectuer en transformant cette substance en saccharinate d'ammoniaque et en décomposant celui-ci par l'hypobromite de soude alcalin, à froid.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
L. HUGOUNENQ.

Vu :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
Président du Conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ.

LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8
